



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/415		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/55333
			(43) Date de publication internationale: 4 novembre 1999 (04.11.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00973</p> <p>(22) Date de dépôt international: 23 avril 1999 (23.04.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/05174 24 avril 1998 (24.04.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRE INNOTHERA (SOCIÉTÉ ANONYME) [FR/FR]; 10, avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94110 Arcueil (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MEIGNANT, Catherine [FR/FR]; 42-52, rue de l'Aqueduc, F-75010 Paris (FR). VIEILLARD-BARON, Corinne [FR/FR]; 22, rue Labrouste, F-75015 Paris (FR). VERDIER, Stéphanie [FR/FR]; 36, rue Daubenton, F-75005 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: DUPUIS-LATOIR, Dominique; Cabinet Bardehle, Pagenberg & Partner, 14, boulevard Malesherbes, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</p>	
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL IMIDAZOLE COMBINATION FOR LOCALLY TREATING VULVOVAGINITIS AND VAGINOSIS</p> <p>(54) Titre: ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE D'IMIDAZOLES POUR LE TRAITEMENT LOCAL DES VULVO-VAGINITES INFECTIEUSES ET DES VAGINOSES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a pharmaceutical composition comprising a combination of at least two imidazole derivatives having reinforcing synergy against germs which cause infectious vulvovaginitis and vaginosis and selected from the group comprising metronidazole, econazole, miconazole, clotrimazole, terconazole, bifonazole, cloconazole, isoconazole, oxiconazole, sulconazole, tioconazole and their salts, preferably metronidazole combined with econazole. The composition is advantageously in galenic form of a hard or soft capsule having an solid hard or soft outer envelope containing gelatine, enclosing an internal non-aqueous lipophilic liquid or semi-liquid phase wherein the imidazole derivatives are suspended in a lipophilic agent, a water-dispersible agent and a bioadhesive agent.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La composition pharmaceutique comprend une combinaison d'au moins deux dérivés imidazolés présentant une synergie renforçatrice vis-à-vis de germes responsables des vulvo-vaginites infectieuses et vaginoses et choisis dans le groupe comprenant le métronidazole, l'éconazole, le miconazole, le clotrimazole, le terconazole, le bifonazole, le cloconazole, l'isoconazole, l'oxiconazole, le sulconazole, le tioconazole et leurs sels, préférentiellement le métronidazole combiné à l'éconazole. La composition se présente avantageusement sous forme galénique de capsule dure ou molle avec une enveloppe externe solide dure ou molle contenant de la gélatine, enfermant une phase interne liquide ou semi-liquide lipophile non aqueuse où les dérivés imidazolés sont en suspension dans un agent lipophile, un agent hydrodispersible et un agent bioadhésif.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Association pharmaceutique d'imidazolés pour le traitement local des vulvo-vaginites infectieuses et des vaginoses

La présente invention concerne une composition pharmaceutique destinée au traitement empirique des vulvo-vaginites infectieuses et des vaginoses.

Ces infections se traduisent par la présence de protozoaires tels que *Trichomonas vaginalis*, de levures telles que *Candida albicans* et non *albicans* (notamment *Candida tropicalis* et *Candida glabrata*), ainsi que de bactéries anaérobies telles que *Bacteroides fragilis* et *Gardnerella vaginalis* (dans le cas des vaginoses, qui sont des vaginites à germes anaérobies).

Le traitement empirique de ces affections consiste à prescrire immédiatement une composition pharmaceutique sur la seule base de l'examen clinique, sans attendre les résultats d'une analyse bactériologique de laboratoire qui permettrait de déterminer avec précision le ou les germes impliqués dans l'affection étudiée.

Les compositions pharmaceutiques prescrites comprennent un principe actif seul ou une association de plusieurs principes actifs tenant compte de la diversité des germes responsables de ces affections.

Le plus souvent, cette association combine un antifongique à large spectre tel que la nystatine à un ou plusieurs antibiotiques tels que la polymyxine ou la néomycine.

Cette association n'est cependant pas dépourvue d'inconvénients, notamment du fait des antibiotiques utilisés. Ainsi, la néomycine est par exemple contre-indiquée chez la femme enceinte. D'autre part, malgré le large spectre de l'association, on observe souvent des cas de récurrence.

On connaît des spécialités dont le principe actif est un dérivé imidazolé tel que le nitrate d'éconazole, connu pour ses propriétés antifongiques et antibactériennes Gram+ avec un spectre comparable à celui de la nystatine, ou encore le métronidazole, connu pour ses propriétés anti-trichomonasides.

Il a également été proposé (WO-A-97/44032) de combiner deux dérivés imidazolés tels que le métronidazole et le miconazole afin d'addi-

tionner leurs spectres respectifs et améliorer ainsi l'efficacité générale du traitement. Cette association particulière présente cependant l'inconvénient de provoquer chez la patiente une irritation importante, qui s'ajoute à celle résultant de l'affection elle-même. Pour que cette composition puisse être tolérée, il est nécessaire d'y inclure un anesthésique local tel que la lidocaïne ou la benzocaïne, substances qui ne sont pas dépourvues d'inconvénients. En outre, il est nécessaire de prévoir une galénique particulière qui permette une libération continue mais lente de l'anesthésique afin d'adapter sa durée d'action à celle des deux autres principes actifs.

L'un des buts de l'invention est de proposer une composition pharmaceutique adaptée au traitement empirique local des vulvo-vaginites infectieuses et des vaginoses, présentant une efficacité supérieure aux associations déjà proposées et dépourvue des inconvénients de ces dernières (il s'agit d'un traitement des affections simples, non compliquées, locales, ne nécessitant qu'un traitement purement local).

Essentiellement, la composition de l'invention comprend une combinaison d'au moins deux dérivés imidazolés présentant une synergie renforçatrice (potentialisation) vis-à-vis de germes responsables des vulvo-vaginites infectieuses et vaginoses et choisis dans le groupe comprenant le métronidazole, l'éconazole, le miconazole, le clotrimazole, le terconazole, le bifonazole, le cloconazole, l'isoconazole, l'oxiconazole, le sulconazole, le tioconazole et leurs sels, préférentiellement le groupe comprenant le métronidazole, l'éconazole, le miconazole, le clotrimazole, le terconazole et leurs sels, et à l'exception du métronidazole combiné au miconazole, au tioconazole ou au clotrimazole.

Dans une association préférentielle, l'un des dérivés imidazolés est le métronidazole et l'autre est choisi dans le groupe comprenant l'éconazole, le clotrimazole, le terconazole, le bifonazole, le cloconazole, l'isoconazole, l'oxiconazole, le sulconazole et leurs sels, préférentiellement le groupe comprenant l'éconazole, le clotrimazole, le terconazole et leurs sels, très préférentiellement l'éconazole et ses sels.

Très avantageusement, la composition comprend du métronidazole et du nitrate d'éconazole à une dose quotidienne totale de 250 à 1050 mg, le ratio de doses métronidazole/nitrate d'éconazole pouvant

être compris entre 2:1 et 5:1, préférentiellement entre 3:1 et 4:1, très préférentiellement entre 3:1 et 3,5:1.

5 Du point de vue de la galénique, les dérivés imidazolés sont de préférence en suspension dans une phase lipophile comprenant comme excipients un agent lipophile, un agent hydrodispersible et un agent bioadhésif, par exemple une phase lipophile formulée, pour une dose quotidienne, à : nitrate d'éconazole micronisé, 150 mg ; métronidazole micronisé, 500 mg ; hydroxypropylcellulose, 20 mg ; PEG-7 glycéryl co-

10 coate, 20 mg ; huile de silicone, 1560 mg.
Une forme galénique particulièrement avantageuse est celle d'une capsule dure ou molle comprenant une enveloppe externe solide dure ou molle contenant de la gélatine, enfermant une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse comprenant la phase lipophile.

15

◇

On va donner divers exemples de compositions pharmaceutiques réalisées selon les enseignements de l'invention.

20 Ces divers exemples concernent, sous différentes formes galéniques, une combinaison de métronidazole et de nitrate d'éconazole, qui constituent les deux principes actifs combinés de la composition.

Efficacité microbiologique

25 Les deux dérivés imidazolés donnés en exemple sont déjà connus séparément, avec pour chacun un spectre d'activité propre :

- le métronidazole est actif sur les germes de type *Gardnerella vaginalis* et les germes anaérobies de type *Bacteroides fragilis*,
- 30 — l'éconazole présente une double activité, antifongique à l'encontre des *Candida albicans* et non *albicans*, et antibactérienne en particulier sur les principales bactéries Gram+ responsables des épisodes de surinfection des mycoses vulvo-vaginales (le déséquilibre de l'écosystème vaginal que provoque une mycose peut en effet favoriser le développement pathogène de certains germes Gram+ sapro-
- 35 phytes du milieu vaginal tels que *Staphylococcus aureus*, *Strepto-*

coccus, *Bacillus*).

L'association de ces deux dérivés imidazolés présente cependant, de façon caractéristique de l'invention, une synergie additive (potentialisation), avérée par une mesure de CMI (concentration minimale inhibitrice) des principes actifs pris séparément puis en mélange vis-à-vis de
5 différents germes.

À cet effet, on a préparé les solutions suivantes :

- solution-mère de métronidazole à 77 mg/ml dans du diméthylformamide,
- 10 — solution-mère de nitrate d'éconazole à 23 mg/ml dans du diméthylformamide,
- solution-mère d'un mélange de 77 % de métronidazole et 23 % de nitrate d'éconazole (correspondant à une proportion respective 500:150 de ces deux principes actifs) à 100 mg/ml dans du diméthylformamide, soit 77 mg/ml de métronidazole et 23 mg/ml de ni-
15 trate d'éconazole.

La détermination de la CMI a été effectuée selon un protocole expérimental classique comportant :

- dilutions successives en microplaques, de 2 en 2, pour chacune des
20 solutions-mères,
- mise en contact de chaque dilution avec un volume équivalent de milieu de culture renfermant 10^6 microorganismes/ml,
- répétition au moins quatre fois de l'essai,
- incubation des microplaques 48 heures à 37 °C, en aérobiose ou en
25 anaérobiose suivant le microorganisme testé,
- après incubation, chaque cupule d'essai est repiquée sur un milieu gélosé adapté pour permettre de confirmer la lecture visuelle du développement des microorganismes.

Dans certains cas, on peut observer la présence modérée de micro-
30 organismes dans des cupules où aucun développement microbien n'est visible : les micro-organismes apportés au début de l'essai ne sont pas développés mais sont restés vivants ; il s'agit bien là d'une inhibition. Le repiquage des cupules permet donc de confirmer la lecture visuelle des résultats et également de distinguer les concentrations bactéricides
35 des concentrations inhibitrices.

Sur une souche de référence *Escherichia coli* CIP 54127, les valeurs des CMI, exprimées en mg de produit par ml de solvant, sont les suivantes :

- 3,125 mg/ml pour le métronidazole seul,
- 5 — 0,94 mg/ml pour le nitrate d'éconazole seul,
- 2,03 mg/ml pour le mélange (1,56 mg/ml pour le métronidazole et 0,47 mg/ml pour le nitrate d'éconazole).

Soit une teneur divisée par 2 par rapport à la teneur trouvée pour chaque principe actif essayé seul.

- 10 La CMI a été également déterminée sur une souche de *Bacteroides fragilis* CIP 77 16 T incubée en anaérobiose (ce germe, qui est un germe anaérobie rencontré dans les vaginoses et non traité par les antibiotiques, constitue un bon traceur des infections anaérobies).

Les résultats sont les suivants :

- 15 — 0,075 mg/ml pour le métronidazole seul,
- 0,0014 mg/ml pour le nitrate d'éconazole seul,
- 0,0015 mg/ml pour le mélange (0,00115 mg/ml pour le métronidazole et 0,000345 mg/ml pour le nitrate d'éconazole).

- 20 L'association des deux principes actifs réduit ainsi la CMI du métronidazole de 65 fois et celle du nitrate d'éconazole de 4 fois, révélant une forte potentialisation.

La CMI a été également déterminée sur une souche de *Propionibacterium acnes* CIP 53 117 T incubée en anaérobiose.

Les résultats sont les suivants :

- 25 — 2,41 mg/ml pour le métronidazole seul,
- 0,0056 mg/ml pour le nitrate d'éconazole seul,
- 0,0122 mg/ml pour le mélange (0,00939 mg/ml pour le métronidazole et 0,0028 mg/ml pour le nitrate d'éconazole).

- 30 L'association des deux principes actifs réduit ainsi la CMI du métronidazole de 257 fois et celle du nitrate d'éconazole de 2 fois, révélant ici encore une forte potentialisation.

Il est ainsi possible, pour un même effet thérapeutique, d'utiliser des doses de principes actifs notablement inférieures à celles qui auraient été nécessaires s'ils avaient été utilisés seuls.

- 35 Des mesures ont été également effectuées sur des souches de *Sta-*

phylococcus aureus (βactamase+), *Streptococcus agalactiæ*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Peptostreptococcus vaginalis*. Dans ce cas, l'activité du mélange est uniquement due à la présence du nitrate d'éconazole, mais la présence du métronidazole dans le mélange ne crée
5 aucun antagonisme susceptible d'affecter l'activité antifongique ou antimicrobienne du nitrate d'éconazole.

Une étude de CMI a été par ailleurs effectuée sur *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus crispatus*, qui sont des germes non pathogènes existant à l'état physiologique dans la flore vaginale, et qu'il
10 convient de préserver.

Cette étude a été pratiquée selon la méthode des dilutions en gélose Columbia (Oxoid Ltd.), additionnée de 5 % de sang de cheval, en suivant les procédures décrits par le NCCLS. Les souches étudiées étaient des souches de référence de l'Institut Pasteur de Paris *Lactobacillus acidophilus* CIP 76 13 T et *Lactobacillus crispatus* CIP 102990 T,
15 repiquées au préalable sur Gélose Columbia additionnée de 5 % de sang de mouton (Beckton-Dickinson) et incubées à 37° C sous 10 % de CO₂ pendant 24 et 48 heures.

Les CMI obtenues pour le métronidazole seul, pour le nitrate d'éconazole seul et pour le mélange métronidazole/nitrate d'éconazole étaient toujours égales ou supérieures à 16 mg/l, et ce pour les deux souches étudiées. Ces résultats révèlent une absence d'effet synergique du mélange sur les deux souches considérées, qui présentaient toutes de CMI élevées (≥ 16 mg/l). Celles-ci peuvent donc être considérées
20 comme résistantes à cette association de principes actifs.
25

Tolérance

Une étude de tolérance a été également effectuée *versus* placebo sur des lapines pour évaluer la présence d'érythèmes ou d'œdèmes révélateurs d'une éventuelle irritation, ainsi que le poids corporel et la consommation alimentaire.
30

Aucune différence significative n'a été notée concernant ces différents facteurs entre le groupe ayant reçu la substance active et celui ayant reçu le placebo.
35

L'association étudiée présente ainsi une tolérance égale à celle du placebo, sans effet irritant ni incidence du traitement sur le poids des animaux, ce qui tendrait à établir l'absence de toxicité systémique de l'association.

5

Formes galéniques

Très avantageusement, les deux principes actifs sont associés à un excipient comportant une phase lipophile (phase grasse).

10 Cette phase lipophile, outre sa compatibilité avec les deux principes actifs, doit pouvoir favoriser l'homogénéisation avec les sécrétions vaginales en apportant un certain caractère hydrophile et, d'autre part, procurer une bioadhésion pour éviter au maximum les phénomènes d'écoulement. Au contact des sécrétions vaginales, l'agent hydrophile bioadhésif se gélifie, et la forme galénique s'émulsionne grâce à la présence de l'agent hydrodispersible, ce qui permet notamment une diffusion passive directe du principe actif entre l'excipient émulsionné et la muqueuse vaginale avec laquelle celui-ci est en contact. Le caractère bioadhésif (plus précisément, mucoadhésif) du gélifiant hydrophile permet de rendre l'émulsion collante sur la muqueuse, avec un faible écoulement, procurant ainsi un maintien de longue durée.

20 Ce maintien de longue durée permet en particulier d'espacer les administrations, qui peuvent n'être que quotidiennes.

La phase lipophile comporte ainsi un agent lipophile, un agent hydrodispersible et un agent de bioadhésion.

25 L'agent lipophile peut être une huile de silicone telle qu'un diméthylpolysiloxane de type Diméticone 100[®], conforme à la pharmacopée française dixième édition et à la pharmacopée européenne troisième édition ; sa viscosité est comprise entre $50 \cdot 10^{-6}$ et $150 \cdot 10^{-6}$ m²/s (50 et 150 centistokes). Il peut également être choisi parmi : beurre de cacao, 30 cire de Carnauba, triglycérides hémisynthétiques solides (type Suppocire[®] AIML ou Witepsol[®] H15), triglycérides d'acides gras de l'huile de coprah (type Softisan[®] 378), triglycérides liquides (type Miglyol[®] 812).

L'agent hydrodispersible peut être choisi parmi : 7-glycéryl-cocoate 35 de polyoxyéthylène glycol (type Cétiol[®] HE), esters d'acides gras ou de

polyols, éther d'alcool laurique et de polyéthylèneglycol, huile de ricin polyoxyéthylénée, glycérides polyoxyéthylénés (type Labrafil® ou Labrasol®), polyoxyéthylèneglycols, sucroglycérides d'huile de palme, éthyldiéthylèneglycol rectifié.

- 5 L'agent de bioadhésion peut être choisi parmi : hydroxypropylcellulose (type Klucel® HXF), acides carboxyviniliques, carboxyméthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique, méthylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose, gomme de caroube, gomme xanthane, gomme Guar, silicate d'aluminium, carraghénates.

- 10 Un exemple typique de formulation d'une phase grasse est :

		Formule unitaire	Formule centésimale
15	Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg	6,67 g
	Métronidazole micronisé	500 mg	22,22 g
	Hydroxypropylcellulose (Klucel® HXF)	20 mg	0,89 g
	PEG-7 glycéryl cocoate (Cétiol® HE)	20 mg	0,89 g
	Huile de silicone (Diméticone® 100)	1560 mg	69,33 g
20		2,25 g	100 g

Cette phase grasse présente une viscosité dynamique de l'ordre de 10 000 mPa.s \pm 20 %.

- 25 Elle peut être incorporée à une grande variété de formes galéniques pour administration locale telles que capsule molle, gélule, ovule, applicateur unidose, sachet, ou en tube.

On va donner ci-dessous plusieurs exemples de telles formes galéniques.

30

Exemple 1 (ovule)

	Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
	Métronidazole micronisé	500 mg
35	7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol (Cétiol® HE)	20 mg

Hydroxypropylcellulose (Klucel® HXF)	20 mg
Huile de silicone (Diméticone® 100) : 0 à 25 %, soit	0 à 327,5 mg
Triglycérides solides (Suppocire® AIML)	q. s. 2000 mg

5 **Exemple 2 (gélule 2,5 ml)**

Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
Métronidazole micronisé	500 mg
7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol (Cétiol® HE)	20 mg
10 Hydroxypropylcellulose (Klucel® HXF)	20 mg
Huile de silicone (Diméticone® 100)	q. s. 2400 mg

Exemple 3 (capsule molle, sachet ou unidose)

15 Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
Métronidazole micronisé	500 mg
7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol (Cétiol® HE)	20 mg
Hydroxypropylcellulose (Klucel® HXF)	20 mg
Huile de silicone (Diméticone® 100)	q. s. 2250 mg

20

La forme galénique dite "capsule molle" est, en ce qui la concerne, bien connue, avec une phase externe initialement solide — donc aisée à manipuler et à mettre en place — comportant de la gélatine, notamment constituée de gélatine et de glycérine, enfermant une phase interne liquide ou semi-liquide renfermant un agent thérapeutique. Par exemple, le EP-A-0 121 321 décrit une capsule molle comprenant un principe actif dissous ou en suspension et une composition empêchant la fragilisation de la capsule molle.

25

La phase interne dont on a donné ci-dessus la formulation est introduite une fois préparée dans une enveloppe externe comportant de la gélatine, notamment une enveloppe externe de gélatine/glycérine correspondant à une structure connue sous la dénomination de "capsule molle". On notera que la formulation ci-dessus apporte un certain caractère hydrophile à la phase grasse interne (pour en favoriser l'homogénéisation avec les sécrétions vaginales), mais que ce caractère hydro-

30

35

phile reste compatible avec la phase externe comportant de la gélatine afin de ne pas la dénaturer (autrement la capsule fondrait d'elle-même avant même d'être utilisée).

5 Exemple 4 (comprimé 1240 mg)

	Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
	Métronidazole micronisé	500 mg
	Cellulose microcristalline	200 mg
10	Lactose	350 mg
	Polyvidone (Kollidon® K30)	20 mg
	Stéarate de magnésium	20 mg

Exemple 5 (comprimé 1270 mg)

15	Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
	Métronidazole micronisé	500 mg
	Lactose	350 mg
	Hydroxypropylcellulose (Klucel® HXF)	20 mg
20	Acide carboxyvinylique (Carbopol® 974 P)	50 mg
	Cellulose microcristalline	150 mg
	Crospovidone (Kollidon® CL)	30 mg
	Acide stéarique	20 mg

25 Exemple 6 (émulsion)

	Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
	Métronidazole micronisé	500 mg
	Polysorbate 80	40 mg
30	Ester de sorbitanne (Montane® 80)	40 mg
	Alcool cétylique	150 mg
	Monolaurate de PEG 400	70 mg
	Parabènes (conservateur)	0,5 mg
	Acide citrique	q. s. pH = 4,5
35	Eau purifiée	q. s. 2,5 g

Exemple 7 (sachet pour suspension aqueuse)

	Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
5	Métronidazole micronisé	500 mg
	Acide citrique	20 mg
	Bleu patenté	2 mg
	Cellulose microcristalline (Avicel [®] RC)	40 mg
	Lactose	q. s. 4 g
10	<hr/>	
15		
20		
25		
30		
35		

REVENDICATIONS

1. Une composition pharmaceutique pour le traitement local des vulvo-vaginites infectieuses et des vaginoses, caractérisée en ce qu'elle comprend une combinaison d'au moins deux dérivés imidazolés présentant une synergie renforçatrice vis-à-vis de germes responsables des vulvo-vaginites infectieuses et vaginoses et choisis dans le groupe comprenant le métronidazole, l'éconazole, le miconazole, le clotrimazole, le terconazole, le bifonazole, le cloconazole, l'isoconazole, l'oxiconazole, le sulconazole, le tioconazole et leurs sels, préférentiellement le groupe comprenant le métronidazole, l'éconazole, le miconazole, le clotrimazole, le terconazole et leurs sels, et à l'exception du métronidazole combiné au miconazole, au tioconazole ou au clotrimazole.
- 15 2. La composition pharmaceutique de la revendication 1, dans laquelle l'un des dérivés imidazolés est le métronidazole.
3. La composition pharmaceutique de la revendication 2, dans laquelle l'autre dérivé imidazolé est choisi dans le groupe comprenant l'éconazole, le clotrimazole, le terconazole, le bifonazole, le cloconazole, l'isoconazole, l'oxiconazole, le sulconazole et leurs sels, préférentiellement le groupe comprenant l'éconazole, le clotrimazole, le terconazole et leurs sels, très préférentiellement l'éconazole et ses sels.
- 20 4. La composition pharmaceutique de la revendication 3, comprenant du métronidazole et du nitrate d'éconazole à une dose quotidienne totale de 250 à 1050 mg.
5. La composition pharmaceutique de la revendication 4, dans laquelle le ratio des doses métronidazole/nitrate d'éconazole est compris entre 2:1 et 5:1, préférentiellement entre 3:1 et 4:1, très préférentiellement entre 3:1 et 3,5:1.
- 30 6. La composition pharmaceutique de la revendication 1, dans laquelle les dérivés imidazolés sont en suspension dans une phase lipo-

phile comprenant comme excipients un agent lipophile, un agent hydrodispersible et un agent bioadhésif.

5 7. La composition pharmaceutique de la revendication 6, dont la formulation de la phase lipophile est, pour une dose quotidienne :

	Nitrate d'éconazole micronisé	150 mg
	Métronidazole micronisé	500 mg
	Hydroxypropylcellulose	20 mg
	PEG-7 glycéryl cocoate	20 mg
10	Huile de silicone	1560 mg

8. La composition pharmaceutique de la revendication 6, sous forme galénique de capsule dure ou molle comprenant une enveloppe externe solide dure ou molle contenant de la gélatine, enfermant une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse comprenant ladite phase lipophile.

20

25

30

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 98, 1996 Philadelphia, PA, US; abstract no. 199698787802, DEBBIA E A: "In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against clinical isolates of Trichomonas vaginalis." XP002091994 abstract & JOURNAL OF CHEMOTHERAPY, 1996, vol. 8, no. 2, 1996, pages 96-101, ---	1-8
A	WO 93 25238 A (SCHERING PLOUGH HEALTHCARE ;BEER DON C (US); SURPURIYA VIJAY B (US) 23 December 1993 (1993-12-23) page 2, line 27 - page 3, line 2 --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 1999

Date of mailing of the international search report

23/08/1999

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 90 07325 A (EDKO TRADING REPRESENTATION ;MORTON OSWALD (GB)) 12 July 1990 (1990-07-12) claims 1-7; examples 1,2 ----	1-8
A	WO 97 44032 A (EDKO TRADING REPRESENTATION ;EMBIL KORAL (TR); MORTON OSWALD (GB)) 27 November 1997 (1997-11-27) claims; examples ----	1-8
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 85, 1987 Philadelphia, PA, US; abstract no. 000085013398, GONCALVES N M C: "CLINICAL EVALUATION OF A SALICYLIC ACID-BORIC ACID-AMMONIUM ALUM COMBINATION AS COADJUVANTS IN THE TREATMENT OF TRICHOMONAS-VAGINALIS AND CANDIDA-ALBICANS VULVOVAGINITIS" XP002091995 abstract & J BRAS GINECOL, vol. 97, no. 7, 1987, pages 359-362, ----	1-8
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 84, 1987 Philadelphia, PA, US; abstract no. 000084043796, FARAH C A ET AL: "TINIDAZOLE-TIOCONAZOLE COMBINATION IN THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTION DUE TO TRICHOMONAS GARDNERELLA-VAGINALIS OR CANDIDA-ALBICANS" XP002091996 abstract & J BRAS GINECOL, vol. 97, no. 1-2, 1987, page 43-47 ----	1-8
A	EP 0 770 384 A (MONTEFARMACO SPA) 2 May 1997 (1997-05-02) page 3, line 6 - line 7; claims -----	1-8

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9325238 A	23-12-1993	AU 4399793 A MX 9303406 A US 5711954 A ZA 9304007 A	04-01-1994 31-01-1994 27-01-1998 09-03-1994
WO 9007325 A	12-07-1990	AU 4814890 A CA 2006978 A CN 1043873 A	01-08-1990 30-06-1990 18-07-1990
WO 9744032 A	27-11-1997	AU 2905597 A EP 0910377 A	09-12-1997 28-04-1999
EP 0770384 A	02-05-1997	IT MI952221 A JP 9165344 A	28-04-1997 24-06-1997

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 98, 1996 Philadelphia, PA, US; abstract no. 199698787802, DEBBIA E A: "In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against clinical isolates of Trichomonas vaginalis." XP002091994 abrégé & JOURNAL OF CHEMOTHERAPY, 1996, vol. 8, no. 2, 1996, pages 96-101, ---	1-8
A	WO 93 25238 A (SCHERING PLOUGH HEALTHCARE ;BEER DON C (US); SURPURIYA VIJAY B (US) 23 décembre 1993 (1993-12-23) page 2, ligne 27 - page 3, ligne 2 --- -/--	1-8

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 août 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 90 07325 A (EDKO TRADING REPRESENTATION ;MORTON OSWALD (GB)) 12 juillet 1990 (1990-07-12) revendications 1-7; exemples 1,2 ---	1-8
A	WO 97 44032 A (EDKO TRADING REPRESENTATION ;EMBIL KORAL (TR); MORTON OSWALD (GB)) 27 novembre 1997 (1997-11-27) revendications; exemples ---	1-8
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 85, 1987 Philadelphia, PA, US; abstract no. 000085013398, GONCALVES N M C: "CLINICAL EVALUATION OF A SALICYLIC ACID-BORIC ACID-AMMONIUM ALUM COMBINATION AS COADJUVANTS IN THE TREATMENT OF TRICHOMONAS-VAGINALIS AND CANDIDA-ALBICANS VULVOVAGINITIS" XP002091995 abrégé & J BRAS GINECOL, vol. 97, no. 7, 1987, pages 359-362, ---	1-8
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 84, 1987 Philadelphia, PA, US; abstract no. 000084043796, FARAH C A ET AL: "TINIDAZOLE-TIOCONAZOLE COMBINATION IN THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTION DUE TO TRICHOMONAS GARDNERELLA-VAGINALIS OR CANDIDA-ALBICANS" XP002091996 abrégé & J BRAS GINECOL, vol. 97, no. 1-2, 1987, page 43-47 ---	1-8
A	EP 0 770 384 A (MONTEFARMACO SPA) 2 mai 1997 (1997-05-02) page 3, ligne 6 - ligne 7; revendications -----	1-8

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9325238 A	23-12-1993	AU 4399793 A MX 9303406 A US 5711954 A ZA 9304007 A	04-01-1994 31-01-1994 27-01-1998 09-03-1994
WO 9007325 A	12-07-1990	AU 4814890 A CA 2006978 A CN 1043873 A	01-08-1990 30-06-1990 18-07-1990
WO 9744032 A	27-11-1997	AU 2905597 A EP 0910377 A	09-12-1997 28-04-1999
EP 0770384 A	02-05-1997	IT MI952221 A JP 9165344 A	28-04-1997 24-06-1997